



First to know

Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonist zur Therapie von menopausalen Hitzewallungen

Prague JK et al.

Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet 389: 1809-20, 2017. LoE Ib

Hintergrund:

Hypothalamische Neurone, die Kisspeptin, Neurokinin B und Dynorphin Rezeptoren exprimieren (sog. KNDy neurons), sind in Signalwege der autonomen Thermoregulation und somit in die Genese von Hitzewallungen involviert. In Folge des postmenopausalen Östrogenmangels kommt es zur Hypertrophie und gesteigerten Aktivität dieser Neurone, ein Prozess, der durch Östrogengabe umkehrbar ist (1). Die Hypothese ist, dass menopausale Hitzewallungen durch die Blockade des Neurokinin B3 Rezeptors (NK3R) reduziert werden können.

Zusammenfassung:

In einer randomisierten, doppel-verblindeten, plazebo-kontrollierten crossover Phase-II-Studie (Therapie à 4 Wochen mit 2-wöchiger Washout Phase dazwischen) wurde die Wirksamkeit eines oralen NK3R-Antagonisten (MLE4901; 2x40 mg/Tag) auf menopausale Hitzewallungen untersucht. Von 68 gescreenten, gesunden, postmenopausalen Frauen wurden 38 Frauen randomisiert (Basis der Intention-To-Treat (ITT) Analyse), von denen 28 die Studie komplettierten (Basis der Per-Protocol (PP) Analyse). Primärer Endpunkt war die Gesamtzahl von Hitzewallungen während der jeweils 4. (letzten) Behandlungswoche. Sekundäre Endpunkte waren die objektive Anzahl von Hitzewallungen (wöchentliches 48-h Monitoring der Hautleitfähigkeit), Intensität (visuelle Analogskala) von und Beeinträchtigung (Fragebögen Hot Flash Related Daily Interference Scale und MENQOL) durch Hitzewallungen sowie

Laborparameter (FSH, LH, E2; LH-Pulsatilität). MLE4901 reduzierte signifikant um 45% (ITT)-52 (PP)% die Gesamtzahl sowie die Intensität und Beeinträchtigung von wöchentlichen Hitzewallungen. Daneben verbesserte MLE4901 signifikant die psychosoziale und körperliche Domäne des MENQOL. Basales E2 und LH i.S. sowie die LH Pulsfrequenz änderten sich unter MLE4901 nicht, wohingegen die LH-Amplitude zunahm. Die Verträglichkeit von MLE4901 war gut. Es traten keine schweren unerwünschten Ereignisse auf. Bei drei Teilnehmerinnen stieg ALAT i.S. bis zum 6-fachen des oberen Referenzwertes an, das sich jedoch innerhalb von 90 Tagen wieder normalisierte.

Kommentar:

Die Gabe eines Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonisten zur Therapie von menopausalen Hitzewallungen erscheint vielversprechend. Das Studiendesign inkl. der Wahl der Endpunkte sind gut gewählt und überzeugend. Selbstverständlich müssen jetzt Phase-III-Studien folgen, um sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu zeigen. Interessanterweise verbesserte der NK3R Antagonist nicht nur Hitzewallungen, sondern auch andere Symptome des klimakterischen Syndroms. Hier wäre eine Studie zum Vergleich zur konventionellen HRT wünschenswert. Die Prävention langfristiger Östrogenmangelfolgen wie Osteoporose und koronare Herzerkrankung darf man aber wohl von diesem neuen, innovativen Therapieansatz nicht erwarten.

Referenzen:

1 Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ

Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes.

Front Neuroendocrinol 2013, 34: 211.27.

HERAUSGEBER

Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.

Präsident

Prof. Dr. Dr. Alfred O. Mueck

REDAKTION

Prof. Dr. Petra Stute

Inselspital Bern, Effingerstraße 102, 3010 Bern

Tel.: +41 (0) 31 - 632 13 03

E-mail: petra.stute@insel.ch

Präsidentin Schweizerische Menopausengesellschaft



GESCHÄFTSSTELLEN

DMG e.V. und SMG

Weißdornweg 17

D-35041 Marburg

E-mail: Info-DMG@email.de

administration@meno-pause.ch